

异基因造血干细胞移植治疗 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH) 与PNH-再生障碍性贫血综合征疗效比较

刘立民 周惠芬 汪清源 仇惠英 唐晓文 韩悦 傅琤琤 金正明 陈苏宁
孙爱宁 苗瞄 吴德沛

苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,
215006

通信作者:苗瞄,Email:mm85124@sina.com

【摘要】 目的 比较异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)与阵发性睡眠性血红蛋白尿症-再生障碍性贫血综合征(PNH-AA)的疗效。方法 对2007年7月10日至2018年6月2日期间接受allo-HSCT的46例PNH/PNH-AA患者进行回顾性分析。结果 PNH-AA组(30例)女性比例及单倍型移植患者比例高于PNH组(16例),其他方面两组差异无统计学意义。无关供者移植及单倍型移植患者以白消安+环磷酰胺+兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)方案进行预处理,同胞全相合移植患者以氟达拉滨+环磷酰胺+ATG方案进行预处理。PNH组、PNH-AA组回输单个核细胞分别为 $10.58(3.83 \sim 13.83) \times 10^8/\text{kg}$ 、 $10.81(3.96 \sim 33.40) \times 10^8/\text{kg}$ ($P=0.668$), $\text{CD}34^+$ 细胞分别为 $5.00(3.14 \sim 8.42) \times 10^6/\text{kg}$ 、 $3.57(1.97 \sim 6.17) \times 10^6/\text{kg}$ ($P=0.002$)。所有患者均成功植入,PNH组、PNH-AA组粒细胞植入中位时间分别为11(7~14)d、12(10~26)d($P=0.003$),血小板植入中位时间分别为13(11~16)d、18(12~75)d($P=0.002$)。两组急性GVHD、慢性GVHD及移植过程中感染发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),未发生早期死亡及复发。PNH组、PNH-AA组预期3年总生存(OS)率分别为100.0%、 $(85.7 \pm 6.6)\%$ ($P=0.141$),无移植植物抗宿主病无失败生存(GFFS)率分别为100.0%、 $(78.7 \pm 7.7)\%$ ($P=0.067$)。结论 allo-HSCT对于PNH及PNH-AA均有较好疗效。PNH组造血重建快于PNH-AA组,OS及GFFS率无差异。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 阵发性睡眠性血红蛋白尿症; 再生障碍性贫血; 治疗结果

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0902800、2017YFA0104502、2017ZX09304021);江苏省创新能力建设专项(BM2015004);江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZX2016002);江苏省医学杰出人才项目(JCRCA2016002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.005

Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria compared to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria- aplastic anemia syndrome

Liu Limin, Zhou Huifen, Wang Qingyuan, Qiu Huiying, Tang Xiaowen, Han Yue, Fu Chengcheng, Jin Zhengming, Chen Suning, Sun Aining, Miao Miao, Wu Depei
The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou 215006, China
Corresponding author: Miao Miao, Email: mm85124@sina.com

【Abstract】 Objective To compare the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria- aplastic anemia (PNH- AA) syndrome. **Methods** The outcomes of 46 patients who received allo-HSCT (16 PNH patients, 30 PNH-AA patients) from July 10, 2007 to June 2, 2018 were analyzed retrospectively. The conditioning regimen was busulfan, cyclophosphoramide, and ATG in

haploidentical donors and unrelated donors. Patients with matched sibling donors were treated with the fludarabine, cyclophosphamide, and ATG regimen. **Results** There were no differences of baseline data between the 2 groups except gender distribution and the numbers of haploidentical donor transplantation. The median values of absolute nucleated cell counts were $10.58 (3.83-13.83) \times 10^8/\text{kg}$ in the PNH group and $10.81 (3.96-33.40) \times 10^8/\text{kg}$ in the PNH-AA group ($P=0.668$). The median doses of CD34^+ cells infused were $5.00 (3.14-8.42) \times 10^6/\text{kg}$ and $3.57 (1.97-6.17) \times 10^6/\text{kg}$ ($P=0.002$), respectively. All patients obtained complete engraftment. The median time for myeloid engraftment were 11 (7-14) days in the PNH group and 12 (10-26) days in the PNH-AA group ($P=0.003$). The median time for platelet engraftment were 13 (11-16) days and 18 (12-75) days ($P=0.002$), respectively, after a median follow-up of 36 (4-132) months in the PNH group and 26 (4-75) months in the PNH-AA group ($P=0.428$). There were no differences of incidence rates of acute graft-versus-host disease (aGVHD), chronic GVHD and infection between PNH and PNH-AA groups ($P>0.05$). No patient occurred early death and relapse. The estimated 3-year overall survival (OS) of PNH and PNH-AA groups were $(100.0 \pm 0.0)\%$ and $(85.7 \pm 6.6)\%$ ($P=0.141$), GVHD-free and failure-free survival (GFFS) were $(100.0 \pm 0.0)\%$, $(78.7 \pm 7.7)\%$ ($P=0.067$). **Conclusions** allo-HSCT is effective for patients with PNH and PNH-AA syndrome. The preliminary results indicate that myeloid and platelet engraftment in PNH group were faster than PNH-AA group. There were no differences in OS and GFFS between PNH group and PNH-AA group.

【Key words】 Allogeneic stem cell transplantation; Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Aplastic anemia; Outcomes

Fund program: National Key R&D Program of China (2016YFC0902800, 2017YFA0104502, 2017ZX09304021); Innovation Capability Development Project of Jiangsu Province (BM2015004); Jiangsu Provincial Key Medical Center (YXZXA2016002); Jiangsu Medical Outstanding Talents Project (JCRCA2016002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.005

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种由于体细胞 Xp22.1 上 PIG-A 基因突变导致的获得性造血干细胞克隆性疾病。临床主要表现为不同程度的发作性血管内溶血、阵发性血红蛋白尿、骨髓造血功能衰竭和静脉血栓形成^[1]。人源化抗补体 C5 单抗 Eculizumab 虽可高效控制血管内溶血,但不能清除异常的 PNH 克隆,且价格昂贵^[2]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)为可治愈此病的唯一方法^[2],我们前期已经报道了 allo-HSCT 用于治疗 PNH 的疗效^[2-3]。目前有关 allo-HSCT 治疗 PNH 与阵发性睡眠性血红蛋白尿症-再生障碍性贫血综合征(PNH-AA)疗效比较的报道较少。我中心自 2007 年 7 月 10 日至 2018 年 6 月 2 日采用 allo-HSCT 治疗 46 例 PNH/PNH-AA 患者,报道如下。

病例与方法

1. 病例:2017 年 7 月 10 日至 2018 年 6 月 2 日在苏州大学附属第一医院血液科接受 allo-HSCT 的 46 例 PNH/PNH-AA 患者纳入本研究。其中男 28 例,女 18 例,中位移植年龄为 29 (6~54) 岁。诊断标准见文献^[1],PNH 16 例,PNH-AA 30 例。PNH 患者移植前治疗包括糖皮质激素、成分血输注,PNH-AA 患者移植前治疗包括环孢素 A(CsA)、雄激素、细胞

生长因子及成分输血。中位移植前病程(诊断至移植)为 6 (3~240) 个月。所有患者均签署知情同意书。

2. 供者:依据本中心常规供者选择顺序(HLA 相合同胞供者、HLA 相合无关供者、单倍型供者)确定干细胞供者。

3. 预处理方案:无关供者及单倍型移植:白消安(Bu) $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$, 环磷酰胺(Cy) $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$, 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$;同胞全相合移植:氟达拉滨(Flu) $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 6 \text{ d}$, Cy $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$, ATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 。

4. GVHD 预防:①无关供者及单倍型移植采用 CsA+霉酚酸酯(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)预防 GVHD:CsA $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 自 -7 d 开始持续静脉滴注,维持血药浓度 200~250 $\mu\text{g}/\text{L}$, 胃肠道功能恢复正常后改为口服,移植后 1 年开始逐步减量,2~3 个月减停,疗程根据 GVHD 情况进行个体化调整;MMF 自 -7 d 开始用药,成人 1.0 g/d, 儿童 0.5 g/d, +30 d 开始减量,至 +60 d 减停;MTX: +1 d 15 mg/m^2 , +3 d、+6 d、+11 d 10 mg/m^2 。②同胞全相合移植采用 CsA(自 -4 d 开始用药)预防 GVHD。

5. 造血重建标准及植入评价:粒细胞植入:外

周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ 持续3 d;血小板植入:PLT $> 20 \times 10^9/L$ 持续7 d且脱离血小板输注。自+7 d开始,采用DNA短串联重复序列(STR)方法检测供、受者嵌合体变化,每周1次。完全供者嵌合体(FDC):嵌合体中供者成分 $> 95\%$;混合嵌合体(MC):嵌合体中供者成分占 $5\% \sim 95\%$ 。原发性植入失败:+28 d ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 且至少2次骨髓未检出供者成分。

6. 对症支持治疗:预处理开始至+30 d持续应用低剂量肝素钠(PLT $< 20 \times 10^9/L$ 时停用)和前列腺素E1预防肝静脉闭塞病(HVOD);以阿昔洛韦预防单纯疱疹病毒感染;以米卡芬净或伏立康唑预防真菌感染;口服复方磺胺甲恶唑预防卡氏肺孢子虫肺炎;采用实时定量聚合酶链反应法监测外周血巨细胞病毒(CMV)DNA拷贝数,阳性者给予更昔洛韦或膦甲酸钠治疗。+7 d开始使用重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF) $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,至白细胞计数恢

复正常2 d停用。输注经 ^{60}Co 辐照处理的红细胞和机采血小板,维持HGB $\geq 60 \text{ g/L}$ 、PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 。

7. 随访:采用门诊或电话联系对所有患者进行随访。随访截止日期为2018年9月30日。总生存(OS)期:造血干细胞回输至随访截止或死亡的时间;无GVHD无失败生存(GFFS):无III/IV度急性GVHD、无需要系统治疗的慢性GVHD、无原发及继发植入失败、无死亡。

8. 统计学处理:采用SPSS16.0软件进行数据分析,包括非参数检验、 χ^2 检验及Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例及移植物细胞数:46例患者相关临床资料见表1,两组患者基线资料中除PNH-AA组女性比例及单倍型移植占比高于PNH组外,其他方面

表1 46例PNH/PNH-AA患者临床资料及供者情况

项目	PNH(16例)	PNH-AA(30例)	P值
年龄[岁, M(范围)]	30(17~46)	26(6~54)	0.489
性别[例(男/女)]	13/3	15/15	0.039
诊断至移植时间[月, M(范围)]	7(3~180)	6.0(3~240)	0.425
移植类型[例(%)]			
全相合同胞供者	8(50.00)	8(26.67)	0.114
全相合无关供者	3(18.75)	1(3.33)	0.223
非全相合无关供者	0	1(3.33)	1.000
单倍型	5(31.25)	20(66.67)	0.022
供受者性别组合[例(%)]			
男供男	9(56.25)	9(30.00)	0.082
男供女	3(18.75)	11(36.67)	0.357
女供女	0	4(13.33)	0.327
女供男	4(25.00)	6(20.00)	0.987
供受者ABO血型组合[例(%)]			
相合	9(56.25)	19(63.33)	0.639
主要不合	3(18.75)	5(16.67)	1.000
次要不合	4(25.00)	4(13.33)	0.558
主次均不合	0	2(6.67)	0.536
造血干细胞来源[例(%)]			
骨髓	0	3(10.00)	0.496
外周血	4(25.00)	5(16.67)	0.773
骨髓+外周血	12(75.00)	22(73.33)	1.000
回输单个核细胞[$\times 10^8/\text{kg}$, M(范围)]	10.58(3.83~13.83)	10.81(3.96~33.40)	0.668
回输CD34 ⁺ 细胞[$\times 10^6/\text{kg}$, M(范围)]	5.00(3.14~8.42)	3.57(1.97~6.17)	0.002

注:PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;PNH-AA:阵发性睡眠性血红蛋白尿症-再生障碍性贫血综合征

差异无统计学意义。PNH组回输CD34⁺细胞中位数高于PNH-AA组 $[5.00(3.14 \sim 8.42) \times 10^6/\text{kg}$ 对 $3.57(1.97 \sim 6.17) \times 10^6/\text{kg}$, $P=0.002$],回输单个核细胞中位数差异无统计学意义。

2. 造血重建:两组均未发生早期死亡及原发植入失败,所有患者均成功植入,STR呈完全嵌合状态。PNH、PNH-AA组粒细胞植入时间分别为11(7~14)d、12(10~26)d($P=0.003$),血小板植入时间分别为13(11~16)d、18(12~75)d($P=0.002$)。PNH-AA组有3例患者发生血小板植入不良,PNH组未发生血小板植入不良($P=0.496$)。PNH组CD34⁺细胞数高于PNH-AA组 $[5.00(3.14 \sim 8.42) \times 10^6/\text{kg}$ 对 $3.57(1.97 \sim 6.17) \times 10^6/\text{kg}$, $P=0.002$],但CD34⁺细胞数对粒细胞及血小板植入并无影响($P=0.076$, $P=0.132$)。

3. GVHD及其他移植相关并发症:PNH、PNH-AA组I~IV度急性GVHD发生率分别 $(12.50 \pm 8.27)\%$ 、 $(33.33 \pm 8.61)\%$ ($P=0.121$),II~IV度急性GVHD发生率分别 $(6.25 \pm 6.05)\%$ 、 $(20.00 \pm 7.30)\%$ ($P=0.209$),慢性GVHD发生率分别 $(12.50 \pm 8.27)\%$ 、 $(35.67 \pm 11.48)\%$ ($P=0.274$),中重度慢性GVHD发生率分别 0 、 $(14.39 \pm 6.68)\%$ ($P=0.146$)。PNH组感染发生率为 37.50% (6/16),其中粒细胞缺乏性感染(无明确感染灶)2例、血流感染2例、肺感染1例、肛周感染1例;PNH-AA组感染发生率为 33.33% (10/30),其中肺感染5例、粒细胞缺乏性感染1例、肛周感染2例、血流感染1例、CMV病毒血症1例。两组感染发生率差异无统计学意义($P=0.777$)。

4. 移植相关死亡(TRM):至随访截止,PNH组16例患者全部存活,PNH-AA组死亡4例(13.33%),其中2例患者死于GVHD,1例患者死于肺感染,1例患者死于肺感染合并移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)。两组TRM差异无统计学意义($P=0.327$)

5. 生存分析:42例存活患者随访期间血常规基本正常,定期FLAER流式细胞术检测分析外周血CD59/CD55阴性红细胞、粒细胞、单核细胞均 $<5\%$,均达到临床痊愈标准^[4]。在随访期内未发生疾病复发。随访至2018年9月30日,PNH组、PNH-AA组中位随访时间分别为36(4~132)、26(4~75)个月。PNH、PNH-AA组预期3年OS率分别为 100.0% 、 $(85.7 \pm 6.6)\%$ ($P=0.141$),GFFS率分别为

100.0% 、 $(78.7 \pm 7.7)\%$ ($P=0.067$)。

讨 论

PNH的临床特在西方国家与亚洲人群中有很大的区别,在西方国家较多见的是血栓性事件,而在亚洲人口中则以骨髓衰竭为突出表现^[5-7]。我国病例资料显示,经典PNH以溶血为主要表现,感染及出血的发生率则明显低于PNH-AA,年龄大于40岁、发生MDS/AML、发生血栓事件及感染是影响生存的不良因素^[6]。

当前最有效的PNH治疗药物是人源化抗C5单抗Eculizumab,可显著减少补体介导的血管内溶血,使1/2~2/3的患者脱离输血,明显减少输血依赖和血栓事件,甚至可以部分改变PNH的自然病程^[8]。有学者推荐其作为有临床症状的经典PNH的一线治疗^[9]。但Eculizumab存在不能改善PNH的骨髓衰竭、无法清除PNH克隆及可能增加感染风险等缺陷^[10]。此外,由于该药价格昂贵,并且在我国及许多国家仍无法获得,使得其推广应用受限。对于伴有骨髓衰竭且相对年轻的PNH患者,推荐allo-HSCT^[11-12]。

目前国内PNH的移植治疗仍以个案报道及小系列研究居多^[13-15]。国际骨髓移植登记处(IBMTR)报道1978至1995年间48例接受同胞全相合移植的PNH患者2年OS率为 56% ^[16]。目前样本量最大的研究是欧洲骨髓移植协作组(EBMT)的报道,共纳入211例PNH患者(65%的患者为同胞全相合供者,其余为无关全相合供者),5年OS率为 68% ,主要死亡原因为感染及GVHD^[17]。随着移植技术的发展与完善,PNH患者接受allo-HSCT后的生存进一步改善,我们前期报道18例PNH患者进行allo-HSCT后预期5年无病生存率为 $(80.5 \pm 10.2)\%$ ^[3]。

Lee等^[18]报道7例PNH及26例PNH-AA患者行allo-HSCT后OS率分别为 $(71.4 \pm 17.1)\%$ 、 $(92.3 \pm 5.2)\%$ ($P=0.146$),GFFS率分别为 $(42.9 \pm 18.7)\%$ 、 $(63.5 \pm 9.2)\%$ ($P=0.360$),尽管因为样本量较小尚没有得出有统计学差异的结果,但显示出PNH患者行allo-HSCT植后OS及GFFS均差于PNH-AA患者的趋势。与之相反,本研究中两组在OS及GFFS方面差异均无统计学意义,但显示出PNH患者allo-HSCT后OS及GFFS均优于PNH-AA综合征患者的趋势[OS: 100.0% 对 $(85.7 \pm 6.6)\%$, $P=0.141$; GFFS: 100.0% 对 $(78.7 \pm 7.7)\%$, $P=0.067$]。鉴于

目前有关PNH与PNH-AA移植疗效比较的研究较少,且样本量较小,预处理方案不统一,现有的结果亦不一致,故当前仍处于不断探索阶段,还不能得出共识性结果。此外,本研究显示PNH组CD34⁺细胞数高于PNH-AA组,但CD34⁺细胞数对粒细胞及血小板植入时间并无影响($P=0.076, P=0.132$)。

综上所述,本研究结果初步显示,PNH组allo-HSCT后造血重建快于PNH-AA组,急性GVHD发生率、慢性GVHD发生率、移植后复发率、OS率及GFFS率两组间差异均无统计学意义,但显示出PNH患者OS率及GFFS率均优于PNH-AA患者的趋势。allo-HSCT对于PNH及PNH-AA患者均具有较好疗效。本研究结果还需要进一步扩大样本量、延长随访时间进行验证。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3): 276-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.024.
- [2] Tian H, Liu L, Chen J, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(4):835-841. DOI: 10.3109/10428194.2015.1068309.
- [3] 陈峰, 吴德沛, 唐晓文, 等. 异基因造血干细胞移植治疗18例阵发性睡眠性血红蛋白尿症疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(12): 1005-1010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.005.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:51.
- [5] Rotoli B, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Baillieres Clin Haematol, 1989, 2(1):113-138.
- [6] Ge M, Li X, Shi J, et al. Clinical features and prognostic factors of Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China[J]. Ann Hematol, 2012, 91(7):1121-1128. DOI: 10.1007/s00277-012-1413-6.
- [7] Ge M, Shi J, Li X, et al. Clinical features and survival of asian pediatric patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China[J]. Acta Haematol, 2015, 134(1):1-6. DOI: 10.1159/000369773.
- [8] Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. N Engl J Med, 2006, 355(12):1233-1243. DOI: 10.1056/NEJMoa061648.
- [9] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival[J]. Blood, 2011, 117(25):6786-6792. DOI: 10.1182/blood-2011-02-333997.
- [10] Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2010, 78(4):211-230. DOI: 10.1002/cyto.b.20525.
- [11] Bemba M, Guardiola P, Garderet L, et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Br J Haematol, 1999, 105(2):366-368.
- [12] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2014, 124(18): 2804-2811. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128.
- [13] 胡亮钉, 陈虎, 江岷. 异基因外周血造血干细胞移植治疗一例阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(10):552. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2000.10.017.
- [14] 王娴静, 陈蕾, 赛亚, 等. 异基因外周血造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿-再生障碍性贫血综合征一例[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(8): 563. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.08.018.
- [15] 韩利杰, 周健, 魏旭东, 等. 异基因造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(9):553-555. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.09.013.
- [16] Lee JL, Lee JH, Lee JH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Eur J Haematol, 2003, 71(2):114-118.
- [17] Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Br J Haematol, 1999, 104(2):392-396. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01195.x.
- [18] Lee SE, Park SS, Jeon YW, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia [J]. Eur J Haematol, 2017, 99(4):336-343. DOI: 10.1111/ejh.12922.

(收稿日期:2018-10-23)

(本文编辑:徐茂强)